

**NEW BONE-ACTING AGENT**

**Patent number:** JP4352795  
**Publication date:** 1992-12-07  
**Inventor:** UORUFURETSUDO EFU SAARI; GIDEON EE RODAN;  
SOOSUTEN II FUITSUSHIYAA; POORU ESU  
ANDAASON  
**Applicant:** MERCK & CO INC  
**Classification:**  
- **International:** A61K31/56; C07J1/00; C07J51/00  
- **europaean:**  
**Application number:** JP19920008786 19920122  
**Priority number(s):** US19910644178 19910122

**Also published as:**

EP0496520 (A1)

Abstract not available for JP4352795

Abstract of corresponding document: **EP0496520**

Described are new agents for treating bone disorders associated with a reduction in bone mass and abnormalities in bone resorption or bone formation including osteoporosis, Paget's disease, bone metastases and malignant hypercalcemia. The agents are hydroxyl containing steroidal hormones, having bone resorption antagonist or bone formation stimulatory activity, covalently linked through the hydroxyl group via a bond hydrolyzable in the human body, e.g. carbamate or carbonate, which is further covalently linked to an amino, or hydroxy substituted alkylidene-1,1-bisphosphonate, through the respective amino or hydroxy group. The alkyl bisphosphonate moiety confers bone affinity. The agent acts by delivering the steroidal hormone directly to the bone target site where it is released for bone resorption antagonist or bone formation stimulatory action by hydrolysis of the hydrolyzable covalent bond.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

特開平4-352795

(43) 公開日 平成4年(1992)12月7日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 J 1/00		7180-4C		
A 6 1 K 31/56	A B J	7252-4C		
	A B U	7252-4C		
	A D D	7252-4C		
C 0 7 J 51/00		7180-4C		

審査請求 有 請求項の数10(全 11 頁)

(21) 出願番号	特願平4-8786	(71) 出願人	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(22) 出願日	平成4年(1992)1月22日	(72) 発明者	ウォルフレッツド エフ. サーリ アメリカ合衆国、19446 ペンシルヴァニ ア、ランスデール、ワゴン ウィール レ ーン 1740
(31) 優先権主張番号	6 4 4 1 7 8	(74) 代理人	弁理士 岡部 正夫 (外 5 名)
(32) 優先日	1991年1月22日		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 新規な骨作用剤

## (57) 【要約】

【構成】 本発明は、カルバメート又はカルボネート型結合により、各アミノ又はヒドロキシ基を介してアミノ又はヒドロキシアルキル-1, 1-ビスホスホン酸にヒドロキシルを介して結合するヒドロキシ含有ステロイド系ホルモンを有する化合物及びその製薬的に使用し得る塩又はエステル体に関する。

【効果】 本発明の化合物は、骨物質の減少及び骨粗鬆症、ページェット病、骨腫瘍及び悪性高カルシウム血症を含む骨吸収又は骨形成の異常に伴う骨疾患を治療するのに有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

A-B-C

(式中Aはヒト骨吸収拮抗活性又は骨形成促進活性を有するステロイド系ホルモンを含むヒドロキシルの残基である。Cはヒト骨親和性を有するアミノ又はヒドロキシアルキル-1, 1-ビスホスホネートの残基である。Bはヒドロキシル部分を介してAを結合し、各アミノ又はヒドロキシル部分を介してCを結合する共有結合であり、この結合はステロイド系ホルモンAを放出する骨の付近でヒト体内に於て加水分解することができる。) で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩又はエステル。

【請求項2】 該ステロイド系ホルモンがアンドロイソキサゾール、アンドロステンジオール、ボランジオール、ボラステロン、クロステポール、エチルエストレノール、ホルミルジエノロン、4-ヒドロキシ-19-ノルテストステロン、メタンドリオール、メテノロン、メチルトリエノロン、ナンドロロン、ノルボレトン、オキシメステロン、ステンボロン、トレンボロン、ボルデノン、フルオキシメステロン、メスタノロン、メステロロン、メタンドロステノロン、17-メチルテストステロン、17-メチルテストステロン3-シクロペンチルエノールエーテル、ノルエタンドロロン、ノルメタンドロロン、オキサンドロロン、オキシメステロン、オキシメトロン、プラステロン、スタノロン、スタノゾロール、テストステロン、チオメステロン、エキレニン、エキリン、17-β-エストラジオール、エストラジオールベンゾエート、エストリオール、エチニルエストラジオール、メストラノール、モキセストロール、ミタトリエンジオール、キネストラジオール、キネストロール、グルココルチコイド、21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アンシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、プデソニド、クロロブレドニゾン、クロベタゾール、クロコルトロン、クロブレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルブレドネート、エノキシロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルベロロンアセテート、フルブレドニデンアセテート、フルブレドニゾン、フルランドレノリド、ホルモコルタル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ハロブレドンアセテート、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンアセテート、ヒドロコルチゾンホスフェート、ヒドロコルチゾン21-コハク酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンテブテート、マジブレドン、メドリゾン、メブレドニゾン、メチルブレドニゾン、モメタゾンフロエ

2

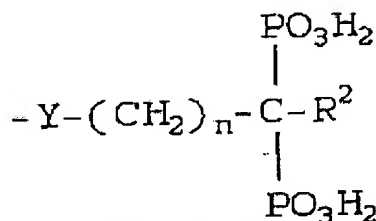
ート、パラメタゾン、ブレドニカルベート、ブレドニゾン、ブレドニゾン21-ジエチルアミノアセテート、ブレドニゾンリン酸ナトリウム、ブレドニゾンコハク酸ナトリウム、ブレドニゾン21-m-スルホ安息香酸ナトリウム、ブレドニゾン21-ステアロイルグルコレート、ブレドニゾンテブテート、ブレドニゾン21-トリメチルアセテート、ブレドニゾン、ブレドニバル、ブレドニリデン、ブレドニリデン21-ジエチルアミノアセテート、チキソコルトール、トリアンシノロン、トリアンシノロンアセトニド、トリアンシノロンベネトニド、トリアンシノロンヘキサセトニド、アリルエストレノール、アナゲストン、デソゲストレル、ジメチステロン、エチステロン、エチノジオール、フルロゲストンアセテート、ゲストデン、17-ヒドロキシ-16-メチレン-Δ<sup>6</sup>-プロゲステロン、17-α-ヒドロキシプロゲステロン、リネストレノール、メドロキシプロゲステロン、メレンゲストロール、ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲステロン、ノルゲストレル、ノルゲストリエノン、ノルピニステロン、ペンタゲストロン、から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項3】 該ステロイド系ホルモンが17-βエストラジオール、ノルエタンドロロン、アンドロステロン、ノルエチンドロン及びナンドロロンから選択される請求項2記載の化合物。

【請求項4】 Bがカルバメート、カルボネート、チオカルバメート又はチオカルボネート結合である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Cが式：

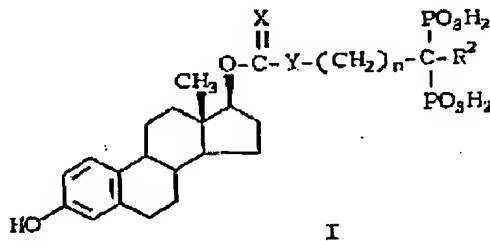
【化1】



〔YはNH、O、NR<sup>1</sup> (R<sup>1</sup>はH又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである) である。nは1~4である。R<sup>2</sup>はH、OHである。〕で表わされる請求項1記載の化合物。

【請求項6】 式：

【化2】

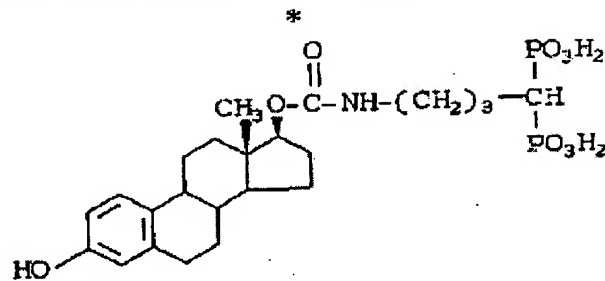


〔式中、XはO、Sである。YはNH、O、NR<sup>1</sup> (R<sup>1</sup>はH又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである) である。nは1~4である。R<sup>2</sup>はH、OHである。〕で表わされる請

求項1記載の化合物及びその製薬的に使用し得る塩。

\*【化3】

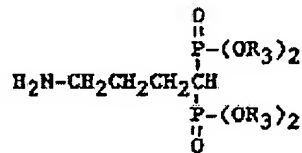
【請求項7】 式：



で表わされる請求項6記載の化合物。

【請求項8】 式：

【化4】



(R<sub>3</sub>は直鎖/分枝鎖C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである)で表わされる化合物。

【請求項9】 請求項1記載の化合物及び製薬的に使用し得る担体を包含している医薬組成物。

【請求項10】 請求項1記載の化合物の治療上有効な量をヒト宿主に投与することを特徴とする該宿主に於ける骨疾患の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は新規な置換アミノ又はヒドロキシアルキル-1, 1-ビスホスホン酸化合物、その製造方法、それを含む医薬組成物及び骨標的部に直接骨吸収又は骨形成活性剤を放出させる骨親和剤としてのその使用

【0002】ある種化合物が骨に対して親和性を示すことは知られている。この場合に骨に対する親和性は化合物が骨に蓄積する傾向のある石灰化骨基質に結合し結晶性リン灰石構造に結合する能力に関係している。テトラサイクリン、ポリマロネート及びジホスホネートは骨に親和性のあることが知られている代表的な化合物である。

【0003】具体的には骨親和剤、4-アミノ-1-ヒドロキシブチリデン-1, 1-ビスホスホン酸及びその製造方法を開示している米国特許第4, 705, 651号(ゲンチリに譲渡)及び米国特許第4, 922, 007号(メルクアンドカンパニー社に譲渡)参照。以前にはテトラサイクリンのような求骨剤を炭酸脱水酵素阻害剤に架橋剤を介して結合して退行性骨疾患の治療又は予防用化合物を得ることが提案されている。欧州特許第201, 057号(1986年11月12日公開)参照。更に藤沢のJ02104593Aにはホルモン例えばカルシトニン又はインシュリン様成長因子をアミノメチレンビスホスホン酸に結合することが教示されている。

【0004】しかしながら17-βエストラジオール、ノルエタンドロロン、アンドロステロン、ノルエチンドロン又はナンドロロンのようなステロイド系ホルモンを含むヒドロキシルをアミノ又はヒドロキシアルキリデンビスホスホン酸に結合して骨疾患の治療に有効な薬剤を製造することはいずれの文献にも教示も示唆もされていない。

【0005】本発明は当該技術に於て述べられたポリマロネートに対して相対的に親和性の高い1, 1-ビスホスホネートに関する発見に基づく。我々はカルバメート又はカルボネート型結合により、各アミノ又はヒドロキシ基を介してアミノ又はヒドロキシアルキル-1, 1-ビスホスホン酸にヒドロキシルを介して結合するステロイド系ホルモンを含むヒドロキシルを有する化合物が骨に親和性を有し、結合の加水分解が生じてステロイド系ホルモンを遊離し、その時に骨に局所的な治療効果を示すことができることを見出した。

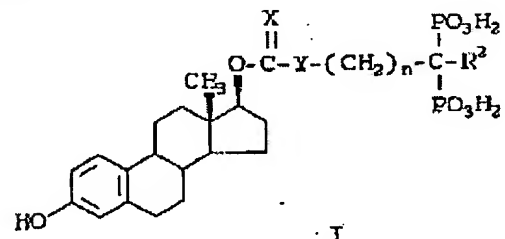
【0006】本発明により式

A-B-C

(式中、Aはヒト骨吸収拮抗活性又は骨形成促進活性を有するステロイド系ホルモンを含むヒドロキシルの残基である。Cはヒト骨親和性を有するアミノ又はヒドロキシアルキル-1, 1-ビスホスホネートの残基である。Bはヒドロキシル部分を介してAを結合し、各アミノ又はヒドロキシ部分を介してCを結合する共有結合であり、この結合はステロイド系ホルモンAを放出する骨の付近でヒト体内に於て加水分解することができる。)で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩又はエステルを提供する。

【0007】更に式：

【化5】

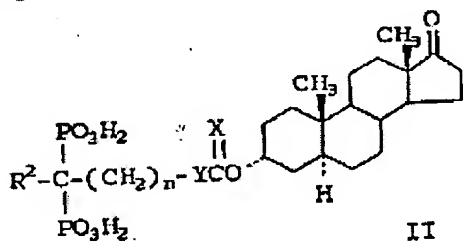


(式中、XはO、Sである。YはNH、O、NR<sup>1</sup> (R<sup>1</sup>はH又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである)である。nは1

5  
~4である。R<sup>2</sup> はH、OHである。) で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩が提供される。

【0008】また式:

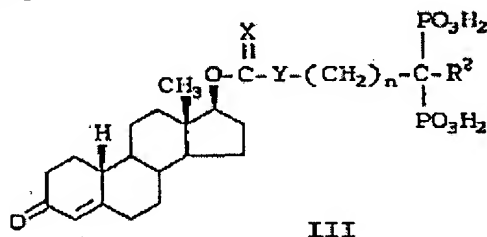
【化6】



(式中、XはO、Sである。YはNH、O、NR<sup>1</sup> (R<sup>1</sup>はH又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> -アルキルである) である。nは1~4である。R<sup>2</sup> はH、OHである。) で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩が提供される。

【0009】更にその上式:

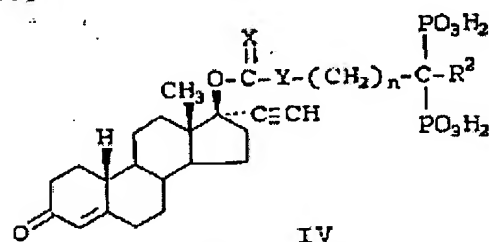
【化7】



(式中、XはO、Sである。YはNH、O、NR<sup>1</sup> (R<sup>1</sup>はH又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> -アルキルである) である。nは1~4である。R<sup>2</sup> はH、OHである。) で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩が提供される。

【0010】更に式:

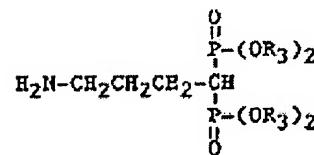
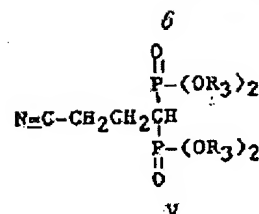
【化8】



(式中、XはO、Sである。YはNH、O、NR<sup>1</sup> (R<sup>1</sup>はH又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> -アルキルである) である。nは1~4である。R<sup>2</sup> はH、OHである。) で表わされる化合物及びその製薬的に使用し得る塩が提供される。

【0011】また式Iの化合物を製造するのに有用な次式

【化9】



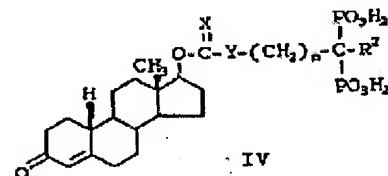
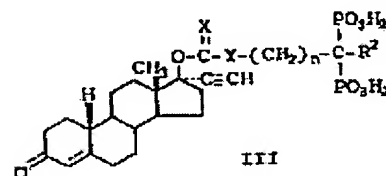
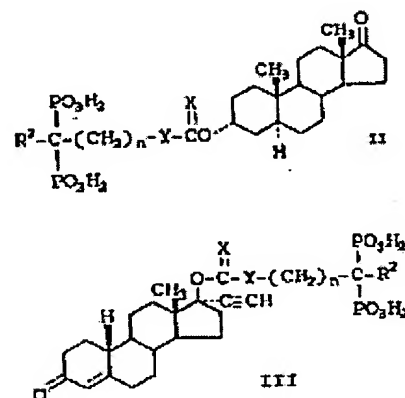
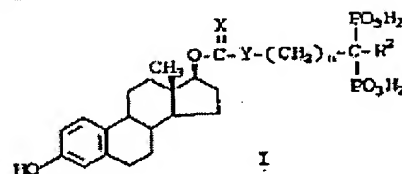
(R<sup>3</sup> は直鎖/分枝鎖C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである) で表わされる中間体が提供される。

【0012】また上述の化合物及び製薬的に使用し得る担体を包含している医薬組成物が提供される。

【0013】更に上述の化合物の治療上有効な量をヒト宿主に投与することを特徴とする該宿主に於ける骨疾患の治療方法が提供される。

【0014】本発明の化合物の範囲は式A-B-Cによって上で定義されており、次の構造式

【化10】



(式中XはO、Sである。YはNH、O、NR<sup>1</sup> (R<sup>1</sup>はH又はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである) である。nは1~4である。R<sup>2</sup> はH、OHである。) によって特徴づけ

られる化合物及びその製薬的に使用し得る塩又はエステ

ルを包含する。

【0015】本発明の主な実施態様に於て、式I-IVの化合物のアルキル-1, 1-ビスホスホン酸部分の骨親和性は薬物放出剤として有利に使用することができる。薬物放出剤として1, 1-ビスホスホン酸を適用することにより少量の骨吸収又は骨形成活性剤の使用で済み、従ってこれらの薬剤に関連した毒性及び他の望ましくない副作用を低下させることができる。

【0016】本発明に於て骨吸収を調節するか又は骨形成を促進するステロイド剤又は薬剤は骨活性ステロイドのような骨吸収阻害剤あるいは骨形成促進剤として作用する薬剤であることができる。

【0017】当業界で既知のヒドロキシ含有ステロイド系ホルモンの代表例としては次の通りメルクインデックス、第11版(1989年)に列挙されるものを包含する(治療カテゴリー及び各化合物番号は各々に示される)。

アナボリック

アンドロイソキサゾール、667

アンドロステンジオール、670

ボランジオール、1325

ボラステロン、1326

クロステボール、2409

エチルエストレノール、3761

ホルミルジエノロン、4161

4-ヒドロキシー-19-ノルテストステロン、4768

メタンドリオール、5861

メテノロン、5887

メチルトリエノロン、6049

ナンドロロン、6280

ノルボレトン、6603

オキシメステロン、6918

ステンボロン、8763

トレンボロン、9499

【0018】アンドロゲン

ボルデノン、1327

フルオキシメステロン、4113

メスタノロン、5816

メステロロン、5817

メタンドロステノロン、5862

17-メチルテストステロン、6044

17 $\alpha$ -メチルテストステロン3-シクロペンチルエノールエーテル、6045

ノルエタンドロロン、6613

ノルメタンドロン、6629

オキサンドロロン、6875

オキシメステロン、6918

オキシメトロン、6920

プラステロン、7710

スタノロン、8753

スタノゾロール、8754

テストステロン、9109

チオメステロン、9385

【0019】エストロゲン

エキレニン、3581

エキリン、3582

エストラジオール、3653

エストラジオールベンゾエート、3656

エストリオール、3659

10 エチニルエストラジオール、3689

メストラノール、5819

モキセストロール、6203

ミタトリエンジオール、6254

キネストラジオール、8065

キネストロール、8066

【0020】グルココルチコイド

21-アセトキシプレグネノロン、70

アルクロメタゾン、213

アルゲストン、229

20 アンシノニド、398

ベクロメタゾン、1029

ベタメタゾン、1202

ブデソニド、1455

クロロプレドニゾン、2157

クロベタゾール、2361

クロコルトロン、2368

クロプレドノール、2396

コルチコステロン、2532

コルチゾン、2533

30 コルチバゾール、2536

デフラザコルト、2852

デソニド、2908

デソキシメタゾン、2910

デキサメタゾン、2922

ジフロラゾン、3126

ジフルコルトロン、3129

ジフルプレドネート、3134

エノキシロン、3543

フルアザコルト、4048

40 フルクロロニド、4053

フルメタゾン、4066

フルニソリド、4071

フルオシノロンアセトニド、4076

フルオシノニド、4077

フルオコルチンブチル、4078

フルオコルトロン、4079

フルオロメトロン、4104

フルベロロンアセテート、4115

フルプレドニデンアセテート、4118

50 フルプレドニゾロン、4119

9

フルランドレノリド、4122  
 ホルモコルタール、4156  
 ハルシノニド、4504  
 ハロメタゾン、4510  
 ハロブレドンアセテート、4512  
 ヒドロコルタメート、4709  
 ヒドロコルチゾン、4710  
 ヒドロコルチゾンアセテート、4711  
 ヒドロコルチゾンホスフェート、4712  
 ヒドロコルチゾン21-コハク酸ナトリウム、4713  
 ヒドロコルチゾンテブテート、4714  
 マジブレドン、5644  
 メドリゾン、5679  
 メブレドニゾン、5750  
 メチルブレドニゾン、6028  
 モメタゾンフロエート、6151  
 バラメタゾン、6977  
 ブレドニカルベート、7717  
 ブレドニゾン、7719  
 ブレドニゾン21-ジエチルアミノアセテート、7720  
 ブレドニゾンリン酸ナトリウム、7721  
 ブレドニゾンコハク酸ナトリウム、7722  
 ブレドニゾン21-m-スルホ安息香酸ナトリウム、7723  
 ブレドニゾン21-ステアロイルグリコレート、7724  
 ブレドニゾンテブテート、7725  
 ブレドニゾン21-トリメチルアセテート、7726  
 ブレドニゾン、7727  
 ブレドニバル、7728  
 ブレドニリデン、7729  
 ブレドニリデン21-ジエチルアミノアセテート、7730  
 チキソコルトール、9408  
 トリアンシノロン、9511  
 トリアンシノロンアセトニド、9512  
 トリアンシノロンベネトニド、9513  
 トリアンシノロンヘキサセトニド、9514  
 【0021】プロゲステゲン  
 アリルエストレノール、289  
 アナゲストン、658  
 デソゲストレル、2906  
 ジメチステロン、3208  
 エチステロン、3696  
 エチノジオール、3816  
 フルロゲストンアセテート、4125  
 ゲストデン、4308  
 17-ヒドロキシ-16-メチレン- $\Delta^9$ -プロゲステロン、4763

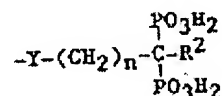
10

17 $\alpha$ -ヒドロキシプロゲステロン、4773  
 リネストレノール、5501  
 メドロキシプロゲステロン、5677  
 メレンゲストロール、5697  
 ノルエチンドロン、6614  
 ノルエチノドレル、6615  
 ノルゲステロン、6619  
 ノルゲストレル、6621  
 ノルゲストリエノン、6622  
 ノルピニステロン、6637  
 ベンタゲストロン、7068

【0022】好ましい具体例は17- $\beta$ -エストラジオールのようなエストロゲン及びエストロゲン活性を有する合成ステロイド系化合物、ノルエチンドロンのようなプロゲステン、アンドロステロン又はノルエチンドロンのようなアンドロゲン又はナンドロロンのようなアナボリック剤である。

【0023】本発明に於て取り扱われるアルキル-1, 1-ビスホスホン酸部分は式

【化11】



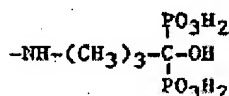
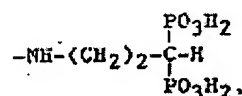
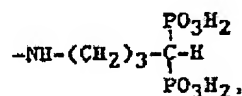
(YはNH、O、NR<sup>1</sup>であり、nは1~4好ましくは3~4でありR<sup>2</sup>はH、OH又は保護ヒドロキシであり、ヒドロキシル保護基は製薬的に使用し得る例えば酢酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、バム酸塩等であり、R<sup>1</sup>はH又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである)を有する。R<sup>2</sup>はH又はOHであることが好ましい。

- 30 【0024】構造式I (R<sup>2</sup>はHでありXはOである)のアミノアルキルビスホスホネートの製造は本明細書の実施例で示される。基本的にはヒドロキシ含有ステロイド系ホルモンのクロロカルボネートを製造しここで述べたアミノアルキルビスホスホネートと反応させる。R<sup>2</sup>がOHである類似の製造は米国特許第4,621,077号、同第4,705,651号、同第4,922,007号及び同第4,407,761号に記載される。官能基YがC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>直鎖又は分枝鎖アルキル、例えばエチルであるR<sup>1</sup>で置換されたアミンである類似の製造方法は当業界で既知である。一般にアミン官能基はステロイド系ホルモンのクロロカルボネートと反応させる前に例えば還元的アルキル化によってモノアルキル化することができる。官能基Yがエーテル酸素-O-である場合にはこれらの化合物はヒドロキシアリキリデンビスホスホン酸をステロイド系ホルモンのクロロカルボネートと反応させて製造することができる。R<sup>2</sup>がOHである場合はこれを反応中保護し、後に常法で除去する。R<sup>2</sup>=H又はOHである類似のヒドロキシアリキリデンジホスホネートの製造もまたJACS第78巻、4451~2
- 50 頁(1956年)、シンセシス(2)、135~7頁、

II

D. W. ハッチンソン(Hutchinson)等、米国特許第3, 957, 858号、同第3, 962, 318号、同第3, 944, 599号及び同第3, 664, 975号に記載されている。代表例としては

【化12】

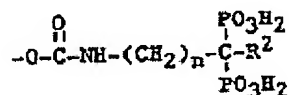


がある。

【0025】XがO又はSである共有結合基はヒドロキシ含有ステロイド系ホルモンとアミン又はヒドロキシアлкиリデンビスホスホネートを各々ホスゲン又はチオホスゲンを使用することによって一緒に結合して生成する。R<sup>1</sup>がヒドロキシであるか又はステロイド系ホルモンが所望の標的ヒドロキシ基のほかに別のヒドロキシ基を含有する場合には、これをホスゲン又はチオホスゲンと反応させる前に通常のヒドロキシ保護基例えばベンジルによって保護した後に常法例えばパラジウム/炭素による接触水素添加によって除去することができる。

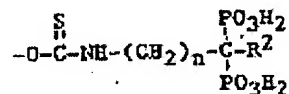
【0026】共有結合基はカルバメート

【化13】



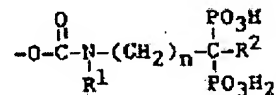
チオカルバメート

【化14】



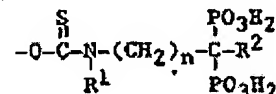
N-置換カルバメート

【化15】



N-置換チオカルバメート

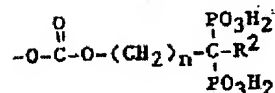
【化16】



カルボネート

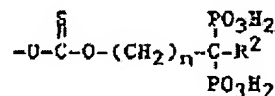
【化17】

12



又はチオカルボネート

【化18】



であることができる。

- 10 【0027】結合基及び本発明の化合物の製造方法は次の流れ図によって容易にわかるであろう。流れ図にある通り、17-βエストラジオール1をNaHの存在下例えば無水DMF中ベンジルハロゲン化物で処理して3-ベンジルーエテル保護17-βエストラジオール2を生成させる。次いでベンジルーエテル2をホスゲンと例えばトルエン中で接触させてクロロホーマート3を生成させる。R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>〜C<sub>17</sub>直鎖/分枝鎖アルキル、好ましくはメチルであることができる中間体VIを3と反応させてテトラエステルを生成させる。ここではテトライソプロピルエステル6を例示する。テトライソプロピルメチレンジホスホネート4をアクリロニトリルと例えばジメトキシエタン中NaHの存在下無水条件下室温で次に80℃で5時間反応させてシアノプロピル-1, 1-ジホスホネート5を生成させる。化合物5を例えばHOAc中H<sub>2</sub>下PtO<sub>2</sub>触媒の存在下で接触的に還元して4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネート6を生成させる。4-アミノブチル1, 1-ジホスホネート6をプロトン受容体例えばピリジンの存在下例えばCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中室温に於てクロロホーマート3と反応させてカルバメート7を生成させる。7の3-ベンジル保護基を例えばEtOH中H<sub>2</sub>(例えば50psig)下5%pd/c触媒を用いて室温で接触水素添加により除去してエストラジオール誘導体8を得る。次いで化合物8を例えばCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中例えば室温でN<sub>2</sub>下例えば24時間例えばトリメチルシリルプロミドで脱エステル化して遊離酸9を生成させる。遊離酸9を例えば水中でNaHCO<sub>3</sub>と反応させて好ましい固形投薬形、二ナトリウム塩に変換し、次いで結晶化により単離することができる。同様の方法でアンドロステロンの3-ヒドロキシ基及びノルエチンドロン及びナンドロロンの17-ヒドロキシ基を3としての対応するクロロホーマートに変換し、次いでアミノアルキリデンビスホスホネート6と反応させて7の対応するエステルを生成させ、次いで加水分解して各々II, III及びIVである9の対応するビスホスホン酸を生成させることができる。メルクインデックスからの上で列挙した他のヒドロキシ含有ステロイドは同様の方法で処理することができる。
- 40 【0028】本明細書に開示される本化合物の全てを生成させるために出発物質及び処理条件の選択に於て変更

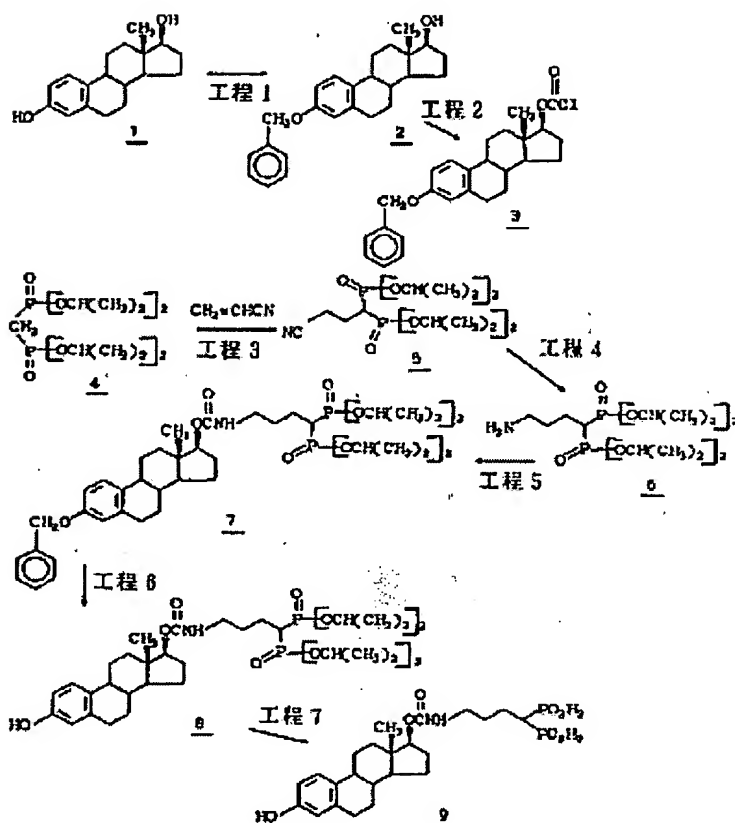
50 があることは当業者に明白であろう。



[0029]

[化19]

流れ図



【0030】光学異性を示す本発明のあらゆる化合物の鏡像異性体全ても本発明の範囲内に包含される。更にナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム等の塩のような本明細書に記載される化合物の製薬的に使用し得る塩も全て本発明の範囲内であり、骨吸収について有益な効果を有する。本明細書で用いられる“ハロゲン”は塩素、フッ素、臭素及びヨウ素を意味する。

【0031】式I-IVの化合物の合成は一般に上記経路によって行なわれる。式Iに属する他の化合物が下記の合成に於て適切な反応剤及び試薬に置き換えることによって合成することができることは上記合成経路を参考にする当業者に容易に明らかであろう。本発明の化合物の予防又は治療投与量の程度は治療される症状の種類又は程度及び個々の化合物及びその投与経路により異なる。一般に骨吸収疾患用の日用量範囲は哺乳類の体重1kg当たり約0.01~10mgの範囲にある。

【0032】哺乳類、特にヒトに化合物の有効投薬量を投与するために適当な投与経路も使用することができる。例えば経口、直腸、局所、非経口、眼、鼻、舌下、静脈内等を用いることができる。投薬形としては錠剤、トローチ剤、分散液剤、懸濁液剤、液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏、エアロゾル剤等がある。

【0033】本発明の医薬組成物は有効成分として本発

明の化合物又はその製薬的に使用し得る塩を包含し、製薬的に使用し得る担体及び任意に他の治療成分も含有することができる。“製薬的に使用し得る塩”とは無機及び有機酸及び塩基を含む製薬的に使用し得る無毒性の酸又は塩基から製造した塩類を意味する。組成物としては経口、直腸、眼、肺、鼻、皮膚、局所又は非経口（皮下、筋肉内及び静脈内を含む）投与に適当な組成物があるが、いずれの投与に於ても最適な経路は治療される症状の種類及び程度及び有効成分の性質に依存する。これらは便利には単位投薬形として供与されるのが便利であり、製薬上よく知られたいかなる方法によっても調製することができる。

【0034】吸入投与の場合、本発明の化合物は压力容器又は噴霧器からエアロゾル噴霧として又は粉末組成物を適当な器具によって吸入させることができるカートリッジとして処方することができる粉末として放出させるのが便利である。吸入用の好ましい放出系は定量吸入(MDI)エアロゾルでありフルオロカーボン推進薬中懸濁液又は溶液として処方することができる。

【0035】本発明化合物の適当な局所製薬としては経皮手段、エアロゾル剤、クリーム剤、軟膏、ローション剤、撒布剤等がある。

【0036】実際の使用に際しては、本発明の化合物は

通常の医薬配合手法に従って医薬担体と密接に混和した有効成分として混合することができる。担体は例えば経口又は非経口（静脈内を含む）投与に望ましい製剤形に応じて様々な形をとることができる。経口投薬形用の組成物を調製するには例えば懸濁液剤、エリキシル剤及び液剤のような経口液体製剤の場合には例えば水、グリコール類、油類、アルコール類、香味剤、防腐剤、着色剤等、例えば散剤、カプセル剤及び錠剤のような経口固形製剤の場合にはデンプン、砂糖、微晶性セルロース、希釈剤、顆粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等の担体の通常の医薬媒体のいずれも使用することができる。投与の容易さから錠剤及びカプセル剤が最も有利な経口投薬単位形であり、この場合、固形医薬担体を使用することは明らかである。所望であれば錠剤を標準手法によって糖衣又は腸溶剤皮をかけてよい。

【0037】上で示した一般的投薬形のほかに本発明の化合物はまた制御放出手段及び／又は放出器具によって投与することもできる。

【0038】経口投与に適した本発明の医薬組成物は所\*

#### 注射用懸濁液 (I. M.)

実施例 I の化合物	
メチルセルロース	
ツイーン 80	
ベンジルアルコール	
塩化ベンザルコニウム	
注射用水	
錠 剤	
実施例 I の化合物	
微晶性セルロース	
プロピドン	
ゲル化前デンプン	
ステアリン酸マグネシウム	

#### カプセル

実施例 I の化合物	
ラクトース粉末	
ステアリン酸マグネシウム	

【0040】以下の実施例は本発明を具体的に説明するものであり、本発明の範囲又は精神を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0041】

【実施例 I】 3-ヒドロキシ-17β-(4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエンの合成

#### 工程 A

3-ベンジルオキシ-17β-ヒドロキシエストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン  
DMF (10ml) 中 3, 17β-ジヒドロキシエストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン (4.73 g, 17. 50

\* 定量の有効成分を粉末、顆粒又は溶液又は水系又は非水系懸濁液、水中油型乳濁液又は油中水型乳濁液として含むカプセル剤、オブラート包又は錠剤のような分離した単位として供与することができる。このような組成物はいかなる調剤方法によって調製されてもよいが、いずれの方法も 1 種以上の必要成分を構成する担体と有効成分を混合させる工程が含まれる。一般に組成物は有効成分を液体担体、微細固形担体又は双方と均一且つ密接に混合し、次いで必要であれば生成物を所望の形とすることにより調製することができる。例えば錠剤は任意に 1 種以上の補助成分と圧縮又は成形することによって調製することができる。圧縮錠剤は任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤又は分散剤と混合した粉末又は顆粒のような自由流動性のある有効成分を適当な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適当な機械で成形することによって製造することができる。

【0039】下記は本発明化合物に対する代表的な医薬投薬形の実例である。

#### mg/ml

2.0
5.0
0.5
9.0
1.0

#### 全量 1ml

#### mg/錠剤

25.0
415.0
14.0
43.5
2.5

#### 500

#### mg/カプセル

25.0
573.5
1.5

#### 600

4 ミリモル) の溶液を DMF (10ml) 中 60% NaH (1.1 g, 27.5 ミリモル) の機拌冷却混合液に徐々に加えた。添加が完了した後、冷却浴を取り除き、混合液を NaH の全部が反応するまで室温で 1 時間機拌した。臭化ベンジル (2.9 ml, 27.8 ミリモル) を気流で加え、この溶液を室温で 20 時間機拌した。減圧下で濃縮した後残留物を EtOAc と 10% クエン酸に分配した。水層を EtOAc で再び抽出し、有機抽出液を合わせて NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、濃縮した。残留物を Et<sub>2</sub>O-ヘキサンで摩砕して標記生成物 5.38 g (85%) を得た。mp = 97~100°。

## 【0042】工程B

3-ベンジルオキシ-17β-クロロカルボニルオキシ  
エストラ-1, 3, 5 (10)-トリエン

3-ベンジルオキシ-17β-ヒドロキシエストラ-  
1, 3, 5 (10)-トリエン (1.0g, 2.76ミ  
リモル) をトルエン中ホスゲンの12.5%溶液40ml  
に加え、この溶液を室温で20時間攪拌した。減圧下で  
濃縮して標記クロロホルムを得た。

## 【0043】工程C

テトライソプロピル3-シアノブチル-1, 1-ジホス  
ホネート

窒素下テトライソプロピルメチレンジホスホネート (1  
8.3g, 50.3ミリモル) をジメトキシエタン (1  
00ml) 中60%NaH (2.44g, 61ミリモル)  
の攪拌懸濁液に20分かけて加え、この混合物を室温で  
20分間攪拌した。アクリロニトリル4.0ml, 61ミ  
リモルを加えた後、この溶液を80°で5時間加熱した  
後、室温で20時間攪拌した。氷酢酸 (4.0ml, 70  
ミリモル) を加え、この混合物を室温で30分間攪拌し  
た後、減圧下で濃縮した。ゴム状残留物のいくつかのE  
t: O抽出液を合わせ濃縮した。シリカゲルによるフラ  
ッシュクロマトグラフィー処理し1%MeOH/99%  
CHCl<sub>3</sub>で溶解して標記の純粋な生成物5.15g  
(26%)を得た。

## 【0044】工程D

テトライソプロピル4-アミノブチル-1, 1-ジホス  
ホネート

濃HCl (2.15ml) とPtO<sub>2</sub> 触媒 (0.40g)  
を含むHOAc (100ml) 中テトライソプロピル3-  
シアノブチル-1, 1-ジホスホネート (5.15  
g, 13ミリモル) の溶液をパー装置 (Parrapparatus)  
に於て開始圧50psigで20時間水素化した。ケイソウ  
土で濾過し、濃縮した後、残留物をNaHCO<sub>3</sub> 飽和溶  
液とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に分配した。有機抽出液を乾燥 (Na  
<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、濃縮して標記アミン3.72g (7  
1%)を得た。

\* C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub> P<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>Oに対する元素分析

計算値: C, 48.68; H, 6.93; N, 2.47

実測値: C, 48.85; H, 6.90; N, 2.05

ジスルホン酸 (130mg, 0.23ミリモル) をH<sub>2</sub>O  
(5ml) 中NaHCO<sub>3</sub> (40.3mg, 0.48ミリモ  
ル) と室温で1時間中和した後、減圧下で3mlに濃縮し  
て二ナトリウム塩を製造した。EtOH (3ml) を加  
え、この混合物を冷却した。遠心分離した後、溶媒をピ※

C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NNa<sub>2</sub>O<sub>8</sub> P<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>Oに対する元素分析

計算値: C, 46.54; H, 5.94; N, 2.36

実測値: C, 46.42; H, 6.09; N, 2.13

## 【0048】

【実施例2】3α-(4, 4-ジホスホノブチルアミノカ  
ルボニルオキシ)-5α-アンドロスタン-17-オン

## \* 【0045】工程E

3-ベンジルオキシ-17β-(4, 4-ジホスホノブ  
チルアミノカルボニルオキシ)-エストラ-1, 3, 5  
(10)-トリエンテトライソプロピルエステル

ピリジン (0.32ml, 3.9ミリモル) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(20ml) 中3-ベンジルオキシ-17β-クロロカ  
ルボニルオキシエストラ-1, 3, 5 (10)-トリエ  
ン (1.1g, 2.6ミリモル) 及びテトライソプロピ  
ル4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネート (1.5  
7g, 3.9ミリモル) の溶液に加え、この混合物を室  
温で3日間攪拌した。減圧下で濃縮した後、残留物をシリ  
カゲルによりフラッシュクロマトグラフィー処理し標  
記生成物1.68g (82%) を2%MeOH-98%  
CHCl<sub>3</sub>で溶解した。

## 【0046】工程F

3-ヒドロキシ-17β-(4, 4-ジホスホノブチル  
アミノカルボニルオキシ)-エストラ-1, 3, 5 (1  
0)-トリエンテトライソプロピルエステル

EtOH (50ml) 中工程Eのベンジルエーテル (0.  
53g, 0.67ミリモル) の溶液を5%pd/c触媒 (2  
10mg) の存在下パー装置に於て50psigで2時間水素  
化した。ケイソウ土で濾過し、濃縮した後、残留物をシリ  
カゲルによりフラッシュクロマトグラフィー処理し、  
標記生成物0.42g (89%) を3.5%MeOH-  
96: 5%CHCl<sub>3</sub>で溶解した。

## 【0047】工程G

3-ヒドロキシ-17β-(4, 4-ジホスホノブチル  
アミノカルボニルオキシ)-エストラ-1, 3, 5 (1  
0)-トリエン

トリメチルシリルプロミド (0.40ml, 3.03ミ  
リモル) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0ml) 中工程Fのテトラ  
イソプロピルエステル (0.42g, 0.60ミリモル)  
の溶液に加え、この混合物をN<sub>2</sub>下室温で24時間攪  
拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、残留物を蒸留水 (2  
0ml) に溶解した。濾過後濾液を凍結乾燥して標記ジス  
ルホン酸330mg (97%) を二水和物として得た。

40※ベットで取り残留固形物を無水EtOHで3回摩砕し  
た。高真空下で乾燥して二ナトリウム塩 (52mg) を得  
た。濾液を濃縮及び無水EtOHで摩砕して更にナトリ  
ウム塩60mgを回収することができた。

## の合成

## 工程A

3α-(4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオ

キシ) - 5 $\alpha$ -アンドロスタン-17-オン、テトライソプロピルエステル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: (25ml) 中 3 $\alpha$ - (クロロカルボニルオキシ) - 5 $\alpha$ -アンドロスタン-17-オン (353mg, 1.0ミリモル)、テトライソプロピル4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネート (401mg, 1.0ミリモル) 及びピリジン (79mg, 1ミリモル) の溶液を室温で3日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物をシリカゲルによりフラッシュクロマトグラフィー処理し、カルバメート生成物をMeOH-CHCl<sub>3</sub> 溶媒混合液で溶離する。

#### 工程B

3 $\alpha$ - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 5 $\alpha$ -アンドロスタン-17-オン

トリメチルシリルプロミド (0.33ml, 2.5ミリモル) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: (15ml) 中工程Aのテトライソプロピルエステル (358mg, 0.50ミリモル) の溶液に加え、この混合物をN<sub>2</sub> 下室温で2日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物を蒸留水に溶解し、濾過、凍結乾燥して標記ジホスホン酸生成物を得る。

【0049】

【実施例3】 17 $\beta$ - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) 4-エストレン-3-オンの合成

#### 工程A

17 $\beta$ - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 4-エストレン-3-オン、テトライソプロピルエステル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: (20ml) 中 17 $\beta$ - (クロロカルボニルオキシ) - 4-エストレン-3-オン (337mg, 1.0ミリモル)、テトライソプロピル4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネート (401mg, 1.0ミリモル) 及びピリジン (79mg, 1ミリモル) の溶液を室温で3日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物をシリカゲルによりフラッシュクロマトグラフィー処理し、カルバメート生成物をMeOH-CHCl<sub>3</sub> 溶媒混合液で溶離する。

#### 工程B

17 $\beta$ - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 4-エストレン-3-オン

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: (15ml) 中工程Aのテトライソプロピルエステル (246mg, 0.35ミリモル) 及びプロトリメチルシラン (0.23ml, 1.75ミリモル) の混合物をN<sub>2</sub> 下室温で3日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物を蒸留水で摩砕し、濾過、凍結乾燥して標記ジホスホン酸生成物を得る。

【0050】

【実施例4】 17 $\alpha$ -エチニル-17 $\beta$ - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 19-ノル-4-アンドロステン-3-オンの合成

#### 工程A

17 $\alpha$ -エチニル-17 $\beta$ - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 19-ノル-4-アンドロステン-3-オン、テトライソプロピルエステル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: (25ml) 中ノルエチンドロン-17 $\beta$ -クロロホメート (361mg, 1ミリモル)、テトライソプロピル4-アミノブチル-1, 1-ジホスホネート (401mg, 1ミリモル) 及びトリエチルアミン (0.14ml, 1ミリモル) の溶液を室温で2日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物をシリカゲルによりフラッシュクロマトグラフィー処理し、カルバメート生成物をMeOH-CHCl<sub>3</sub> 溶媒混合液で溶離する。

#### 工程B

17 $\alpha$ -エチニル-17 $\beta$ - (4, 4-ジホスホノブチルアミノカルボニルオキシ) - 19-ノル-4-アンドロステン-3-オン

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: (15ml) 中工程Aのテトライソプロピルエステル (290mg, 0.40ミリモル) 及びプロトリメチルシラン (0.26ml, 2.0ミリモル) の混合物をN<sub>2</sub> 下室温で3日間攪拌する。減圧下で濃縮した後、残留物を蒸留水で摩砕し濾過、凍結乾燥して標記ジホスホン酸生成物を得る。

#### フロントページの続き

(72)発明者 ギデオン エー. ロダン

アメリカ合衆国, 19010 ペンシルヴァニア, ブライン マウアー, デイアフィールド レーン 827

(72)発明者 ソーステン イー. ファイツシャー

アメリカ合衆国, 19446 ペンシルヴァニア, ランスデール, メドウ レーン 33

(72)発明者 ボール エス. アンダーソン

アメリカ合衆国, 19446 ペンシルヴァニア, ランスデール, バトンウツド ドライヴ 1233



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Publication number : **0 496 520 A1**

⑫

## EUROPEAN PATENT APPLICATION

⑲ Application number : 9230025.1.9

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup> : **C07J 51/00, A61K 31/565,  
C07F 9/40**

⑳ Date of filing : 14.01.92

③① Priority : 22.01.91 US 644178

④③ Date of publication of application :  
29.07.92 Bulletin 92/31

⑥④ Designated Contracting States :  
CH DE FR GB IT LI NL

⑦① Applicant : MERCK & CO. INC.  
126, East Lincoln Avenue P.O. Box 2000  
Rahway New Jersey 07065-0900 (US)

⑦② Inventor : Saari, Walfred S.  
1740 Wagon Wheel Lane  
Lansdale, PA 19446 (US)  
Inventor : Rodan, Gldeon A.  
827 Deerfield Lane  
Bryn Mawr, PA 19010 (US)  
Inventor : Fisher, Thorsten E.  
33 Meadow Lane  
Lansdale, PA 19446 (US)  
Inventor : Anderson, Paul S.  
1233 Buttonwood Drive  
Lansdale, PA 19446 (US)

⑦④ Representative : Thompson, John Dr. et al  
Merck & Co., Inc. European Patent  
Department Terlings Park Eastwick Road  
Harlow, Essex CM20 2QR (GB)

⑤④ Novel bone acting agents.

⑤⑦ Described are new agents for treating bone disorders associated with a reduction in bone mass and abnormalities in bone resorption or bone formation including osteoporosis, Paget's disease, bone metastases and malignant hypercalcemia. The agents are hydroxyl containing steroidal hormones, having bone resorption antagonist or bone formation stimulatory activity, covalently linked through the hydroxyl group via a bond hydrolyzable in the human body, e.g. carbamate or carbonate, which is further covalently linked to an amino, or hydroxy substituted alkylidene-1,1-bisphosphonate, through the respective amino or hydroxy group. The alkyl bisphosphonate moiety confers bone affinity. The agent acts by delivering the steroidal hormone directly to the bone target site where it is released for bone resorption antagonist or bone formation stimulatory action by hydrolysis of the hydrolyzable covalent bond.

EP 0 496 520 A1

**BACKGROUND OF THE INVENTION****1. Field of the Invention**

The present invention relates to novel substituted amino or hydroxy alkyl-1,1-bisphosphonic acid compounds, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, and methods for their use as bone-affinity agents for delivering bone resorption or formation active drugs directly to the bone target site.

**2. Brief Description of Disclosures in the Art**

It is known that certain compounds exhibit an affinity for bone. In this context, an affinity for bone relates to the ability of the compound to bind to mineralized bone matrix with a tendency to accumulate in bone and to bind into the crystalline apatite structure. Tetracyclines, polymalonates and diphosphonates are representative compounds known to have an affinity for bone.

See, for example, USP 4,705,651 (assigned to Gentili) and USP 4,922,007 (assigned to Merck & Co. Inc.) which disclose the bone affinity agent, 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonic acid and processes for its production.

It has previously been proposed to join a bone-seeking agent, such as tetracycline, to a carbonic anhydrase inhibitor through a bridging agent to provide compounds for the treatment or prophylaxis of degenerative bone diseases. See EP 201,057 (published November 12, 1986).

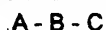
Further, it is taught in Fujisawa's JO 2104-593A to link a hormone, e.g., calcitonin or insulin-like growth factor to an amino methylene bisphosphonic acid.

However, it is not taught or suggested in either reference that a hydroxyl containing steroidal hormone, such as 17-beta estradiol, norethandrolone, androsterone, norethindrone, or nandrolone, can be linked to an amino or hydroxy alkylidene bisphosphonic acid to produce an agent effective in treating bone disorders.

**SUMMARY OF THE INVENTION**

The present invention is based on discoveries related to the greater relative bone affinities of 1,1-bisphosphonates versus polymalonates described in the art. We have found that compounds having a hydroxyl containing steroidal hormone, which are linked through the hydroxyl to an amino or hydroxyl alkyl-1,1-bisphosphonic acid, through the respective amino or hydroxyl group, via a carbamate or carbonate type linkage, have an affinity for bone, where hydrolysis of the linkage occurs to liberate the steroidal hormone which can then exhibit a localized therapeutic effect on bone.

By this invention there is provided compounds of the formula:



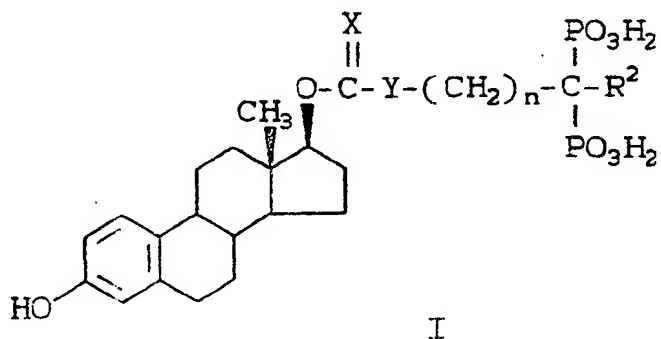
wherein:

A is a residue of a hydroxyl containing steroidal hormone possessing human bone resorption antagonist activity or bone formation stimulatory activity;

C is a residue of an amino or hydroxy alkyl-1,1-bisphosphonate, possessing human bone affinity; and

B is a covalent linkage, connecting A through the hydroxyl moiety and C through the respective amino or hydroxyl moiety, which linkage can hydrolyze in the human body in the vicinity of bone to release steroidal hormone A, and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof.

Further provided is a compound of the formula:



where

X is O, S;

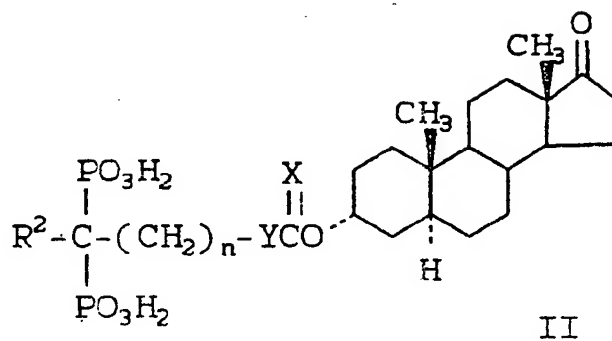
Y is NH, O, NR<sup>1</sup>, wherein R<sup>1</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl;

n is 1-4;

5 R<sup>2</sup> is H, OH,

and pharmaceutically acceptable salts or thereof.

Also provided is a compound of the formula:



where

X is O, S;

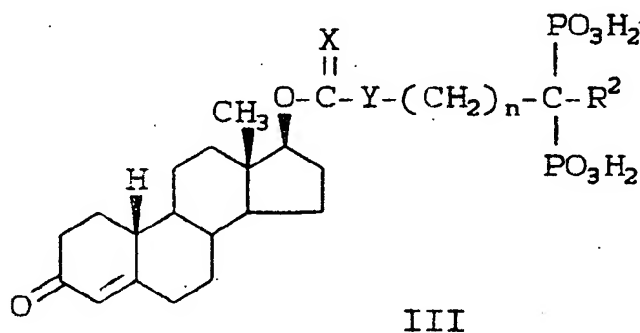
Y is NH, O, NR<sup>1</sup>, wherein R<sup>1</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

n is 1-4;

25 R<sup>2</sup> is H, OH;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Furthermore, there is provided a compound of the formula:



where

X is O, S;

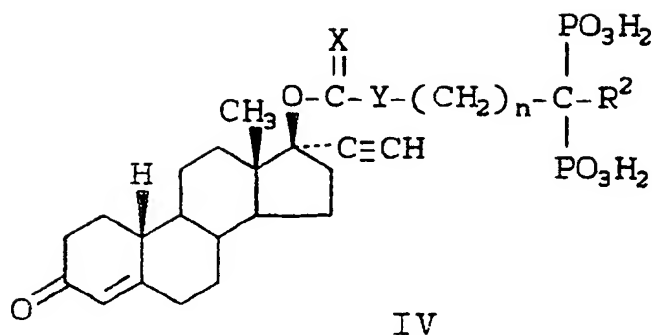
Y is NH, O, NR<sup>1</sup>, wherein R<sup>1</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

n is 1-4;

45 R<sup>2</sup> is H, OH;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Additionally there is provided a compound being of the formula:



where

X is O, S;

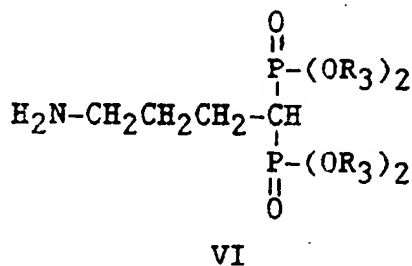
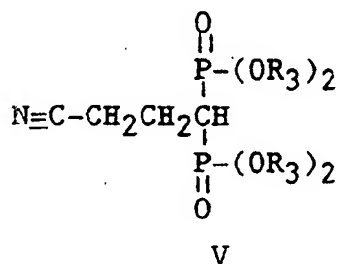
15 Y is NH, O, NR<sup>1</sup>, wherein R<sup>1</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

n is 1-4;

R<sup>2</sup> is H, OH;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20 Also being provided are intermediates useful for producing the compounds of formula I, of the following formulas;



wherein R<sub>3</sub> is linear/branched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl.

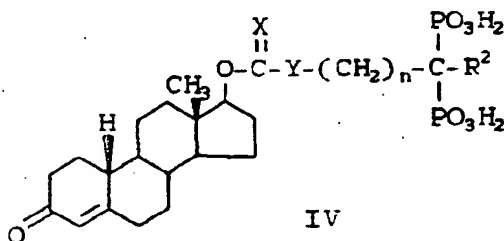
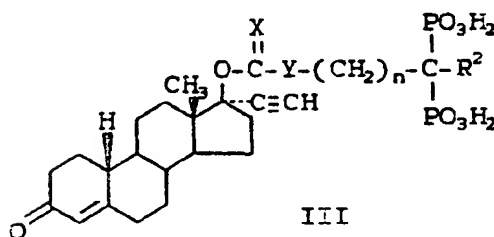
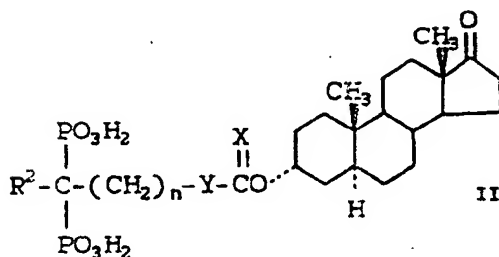
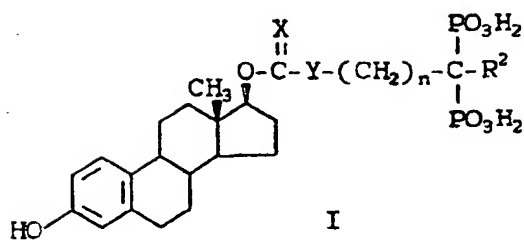
Also provided is a pharmaceutical composition which comprises a compound described above and a pharmaceutically acceptable carrier.

45 Further provided is a method for treating bone diseases in a human host which comprises administering to said host a therapeutically effective amount of a compound described above.

# BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION AND PREFERRED EMBODIMENTS

50 The scope of the compounds of the present invention is defined above by the formula A-B-C and includes those characterized by the following structural formulae:





where

X is O, S;

Y is NH, O, NR<sup>1</sup>, wherein R<sup>1</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl;

n is 1-4;

R<sup>2</sup> is H, OH; and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof.

In the main embodiment of the invention, the bone-affinity properties of the alkyl-1,1-bisphosphonic acid portion of the compound of formulas I-IV can be advantageously used as a drug delivery agent. Application of 1,1-bisphosphonic acids as drug delivery agents results in use of reduced amounts of the bone resorption or formation active drugs, thus lowering toxicity and other unwanted side effects related to these drugs.

The steroid drugs or agents which modulate bone resorption or stimulate bone formation in this invention may be drugs which act as either bone resorption inhibiting or bone formation stimulating agents such as bone active steroids. Representative examples of hydroxy-containing steroidal hormones known in the art inclose those listed in the MERCK INDEX, Eleventh Edition (1989) as follows (the therapeutic category and respective compound number are given for each):

#### ANABOLIC

Androisoxazole, 667

Androstenediol, 670

Bolandiol, 1325

Bolasterone, 1326  
 Clostebol, 2409  
 Ethylestrenol, 3761  
 Formyldienolone, 4161  
 5 4-Hydroxy-19-nortestosterone, 4768  
 Methandriol, 5861  
 Methenolone, 5887  
 Methyltrienolone, 6049  
 Nandrolone, 6280  
 10 Norbolethone, 6603  
 Oxymesterone, 6918  
 Stenbolone, 8763  
 Trenbolone, 9499

# 15 ANDROGEN

Boldenone, 1327  
 Fluoxymesterone, 4113  
 Mestanolone, 5816  
 20 Mesterolone, 5817  
 Methandrostenolone, 5862  
 17-Methyltestosterone, 6044  
 17 $\alpha$ -Methyltestosterone 3-Cyclopentyl Enol Ether, 6045  
 Norethandrolone, 6613  
 25 Normethandrone, 6629  
 Oxandrolone, 6875  
 Oxymesterone, 6918  
 Oxymetholone, 6920  
 Prasterone, 7710  
 30 Stanolone, 8753  
 Stanozolol, 8754  
 Testosterone, 9109  
 Tiomesterone, 9385

# 35 ESTROGEN

Equilenin, 3581  
 Equilin, 3582  
 Estradiol, 3653  
 40 Estradiol Benzoate, 3655  
 Estriol, 3659  
 Ethinyl Estradiol, 3689  
 Mestranol, 5819  
 Moxestrol, 6203  
 45 Mytatrienediol, 6254  
 Quinestradiol, 8065  
 Quinestrol, 8066

# GLUCOCORTICOID

50 21-Acetoxypregnenolone, 70  
 Aldometasone, 213  
 Algestone, 229  
 Amcinonide, 398  
 55 Beclomethasone, 1029  
 Betamethasone, 1202  
 Budesonide, 1455  
 Chloroprednisone, 2157

	Clobetasol, 2361
	Clocortolone, 2368
	Cloprednol, 2396
	Corticosterone, 2532
5	Cortisone, 2533
	Cortivazol, 2536
	Deflazacort, 2852
	Desonide, 2908
	Desoximetasone, 2910
10	Dexamethasone, 2922
	Difforason, 3126
	Diffucortolone, 3129
	Diffuprednate, 3134
	Enoxolone, 3543
15	Fluazacort, 4048
	Flucoronide, 4053
	Flumethasone, 4066
	Flunisolide, 4071
	Fluocinolone Acetonide, 4076
20	Fluocinonide, 4077
	Flucortin Butyl, 4078
	Flucortolone, 4079
	Fluorometholone, 4104
	Fluperolone Acetate, 4115
25	Fluprednidene Acetate, 4118
	Fluprednisolone, 4119
	Flurandrenolide, 4122
	Formocortol, 4156
	Halcinonide, 4504
30	Halometasone, 4510
	Halopredone Acetate, 4512
	Hydrocortamate, 4709
	Hydrocortisone, 4710
	Hydrocortisone Acetate, 4711
35	Hydrocortisone Phosphate, 4712
	Hydrocortisone 21-Sodium Succinate, 4713
	Hydrocortisone Tebutate, 4714
	Mazipredone, 5644
	Medrysone, 5679
40	Meprednisone, 5750
	Methylprednisolone, 6023
	Mometasone Furoate, 6151
	Paramethasone, 6977
	Prednicarbate, 7717
45	Prednisolone, 7719
	Prednisolone 21-Diethylaminoacetate, 7720
	Prednisolone Sodium Phosphate, 7721
	Prednisolone Sodium Succinate, 7722
	Prednisolone Sodium 21-m-Sulfobenzoate, 7723
50	Prednisolone 21-Stearoylglycolate, 7724
	Prednisolone Tebutate, 7725
	Prednisolone 21-Trimethylacetate, 7726
	Prednisone, 7727
	Prednival, 7728
55	Prednylidene, 7729
	Prednylidene 21-Diethylaminoacetate, 7730
	Tixocortol, 9408
	Triamcinolone, 9511

Triamcinolone Acetonide, 9512  
 Triamcinolone Benetonide, 9513  
 Triamcinolone Hexacetonide, 9514

## 5 PROGESTOGEN

Allylestrenol, 289  
 Anagestone, 658  
 Desogestrel, 2906  
 10 Dimethisterone, 3208  
 Ethisterone, 3696  
 Ethynodiol, 3816  
 Flurogestone Acetate, 4125  
 Gestodene, 4308  
 15 17-Hydroxy-16-methylen- $\Delta^6$ -progesterone, 4763  
 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone, 4773  
 Lynestrenol, 5501  
 Medroxyprogesterone, 5677  
 Melengestrol, 5697  
 20 Norethindrone, 6614  
 Norethynodrel, 6615  
 Norgesterone, 6619  
 Norgestrel, 6621  
 Norgestrienone, 6622  
 25 Norvinisterone, 6637  
 Pentagestrone, 7068

Preferred examples, are estrogens and synthetic steroidal compounds with estrogenic activity, such as 17-beta-estradiol, progestins such as norethindrone, androgens such as androsterone or norethandrolone, or anabolic agents such as nandrolone.

30 The alkyl-1,1-bisphosphonic acid moiety operable in this invention is of the formula:



where Y is NH, O, NR<sup>1</sup>, n is 1-4, preferably 3-4 and R<sup>2</sup> is H, OH or protected hydroxy, with the hydroxyl protecting group being pharmaceutically acceptable, e.g. acetate, succinate, benzoate, pamoate and the like and R<sup>1</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl. Preferably R<sup>2</sup> is H or OH.

40 Preparation of the aminoalkyl bisphosphonates of Structure I where R<sup>2</sup> is H and X is O is given in the Examples herein. Basically, the chlorocarbonate of the hydroxy containing steroidal hormone is prepared and reacted with the aminoalkyl bisphosphonate as described herein.

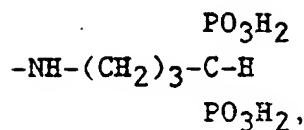
Where R<sup>2</sup> is OH, analogous preparations are described in USP 4,621,077, USP 4,705,651, USP 4,922,007 and USP 4,407,761.

45 Where the function, Y, is an amine substituted by R<sup>1</sup> being C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> linear or branched alkyl, e.g. ethyl, analogous processes for making are known in the art. Generally, the amine function can be monoalkylated by e.g., reductive alkylation, prior to reaction with the chlorocarbonate of the steroidal hormone.

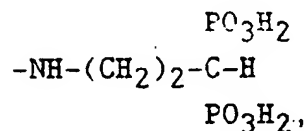
Where the function Y is an ether oxygen, -O-, these compounds can be made by reacting a hydroxyalkylidene bisphosphoric acid with the chlorocarbonate of the steroidal hormone. Where R<sup>2</sup> is OH, this is protected, during the reaction and later removed by conventional means.

50 Preparation of analogous hydroxyalkylidenediphosphonates where R<sup>2</sup> = H or OH are also described in JACS Vol. 78, pp. 4451-2 (1956), Synthesis (2), pp. 135-7 by D.W. Hutchinson et al., USP 3,957,858, USP 3,962,318, USP 3,944,599, and USP 3,664,975.

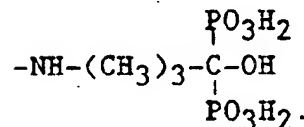
55 Representative examples include



5



10



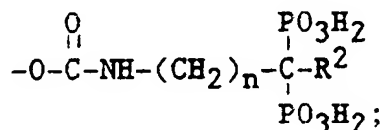
15

The covalent linking group where X is O or S, is formed by linking together the hydroxy containing steroidal hormone and the amine or hydroxy alkylidene bisphosphonate by the use of phosgene or thiophosgene respectively. If R<sup>2</sup> is hydroxy, or if the steroidal hormone contains another hydroxy besides the desired target hydroxy group, this can be protected by a conventional hydroxy protecting group, e.g. benzyl, prior to reaction with phosgene or thiophosgene and then later removed by conventional methods, e.g. catalytic hydrogenation with palladium on carbon.

20

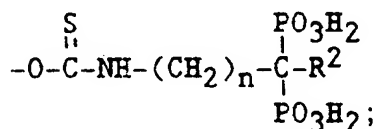
The covalent linking group can be a carbamate,

25



30

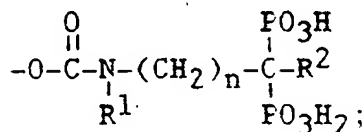
a thiocarbamate,



35

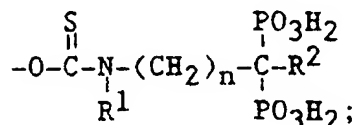
40

N-substituted carbamate



45

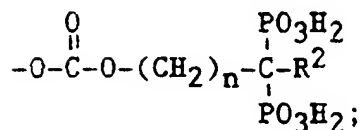
N-substituted thiocarbamate



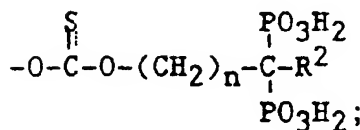
50

55

a carbonate,



or thiocarbonate,



Methods of preparing the linking groups and the compounds of the instant invention will be readily seen by referral to the following Flow Chart.

As seen in the Flow Chart, 17-beta estradiol **1** is treated with benzyl halide in, e.g. anhydrous DMF, in the presence of NaH to produce the 3-benzylether protected 17-beta estradiol **2**.

The benzylether **2** is then contacted with phosgene in, e.g., toluene to produce the chloroformate **3**.

Intermediate VI, where R<sub>3</sub> can be C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> linear/branched alkyl, and preferably methyl, is reacted with 3 to produce the tetraester. The tetraisopropyl ester 6 is illustrated here.

Tetraisopropyl methylene diphosphonate 4 is reacted with acrylonitrile in, e.g. dimethoxyethane in the presence of NaH under anhydrous conditions at room temperature, then at 80°C for 5 hours, to produce the cyanopropyl-1,1-diphosphonate 5.

Compound **5** is catalytically reduced in, e.g. HOAc, under H<sub>2</sub> in the presence of PtO<sub>2</sub> catalyst to produce the 4-aminobutyl-1,1-diphosphate **6**.

The 4-aminobutyl 1,1-diphosphonate **6** is reacted with the chloroformate **3** in e.g.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , in the presence of a proton acceptor, e.g. pyridine, at room temperature to produce the carbamate **7**.

The 3-benzyl blocking group in **7** is removed by catalytic hydrogenation in e.g., EtOH, under H<sub>2</sub> (e.g. 50 psig) using a 5% Pd/C catalyst at room temperature to yield the estradiol derivative **8**.

Compound 8 is then deesterified with e.g., trimethylsilylbromide in e.g.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at e.g., room temperature under  $\text{N}_2$  for e.g., 24 hours to produce the free acid 9.

The free diacid **9** can be converted to the preferred pharmaceutical dosage form, the disodium salt, by reaction with e.g.,  $\text{NaHCO}_3$  in water and then isolated by crystallization.

In similar manner, the 3-hydroxy group of androsterone, and the 17-hydroxy groups of norethindrone and nandrolone, can be converted to the corresponding chloroformate as **3**, then reacted with the aminoalkylidene bisphosphonate **6**, to form the corresponding ester of **7**, and then hydrolyzed to form the corresponding bisphosphonic acid of **9**, being respectively, II, III and IV.

The other hydroxy-containing steroids listed above from the Merck Index can be treated in like manner.

It will be obvious to one skilled in the art to make modifications in the choice of starting materials and process conditions to make all of the invention compounds disclosed herein.

## FLOW CHART

5

10

15

20

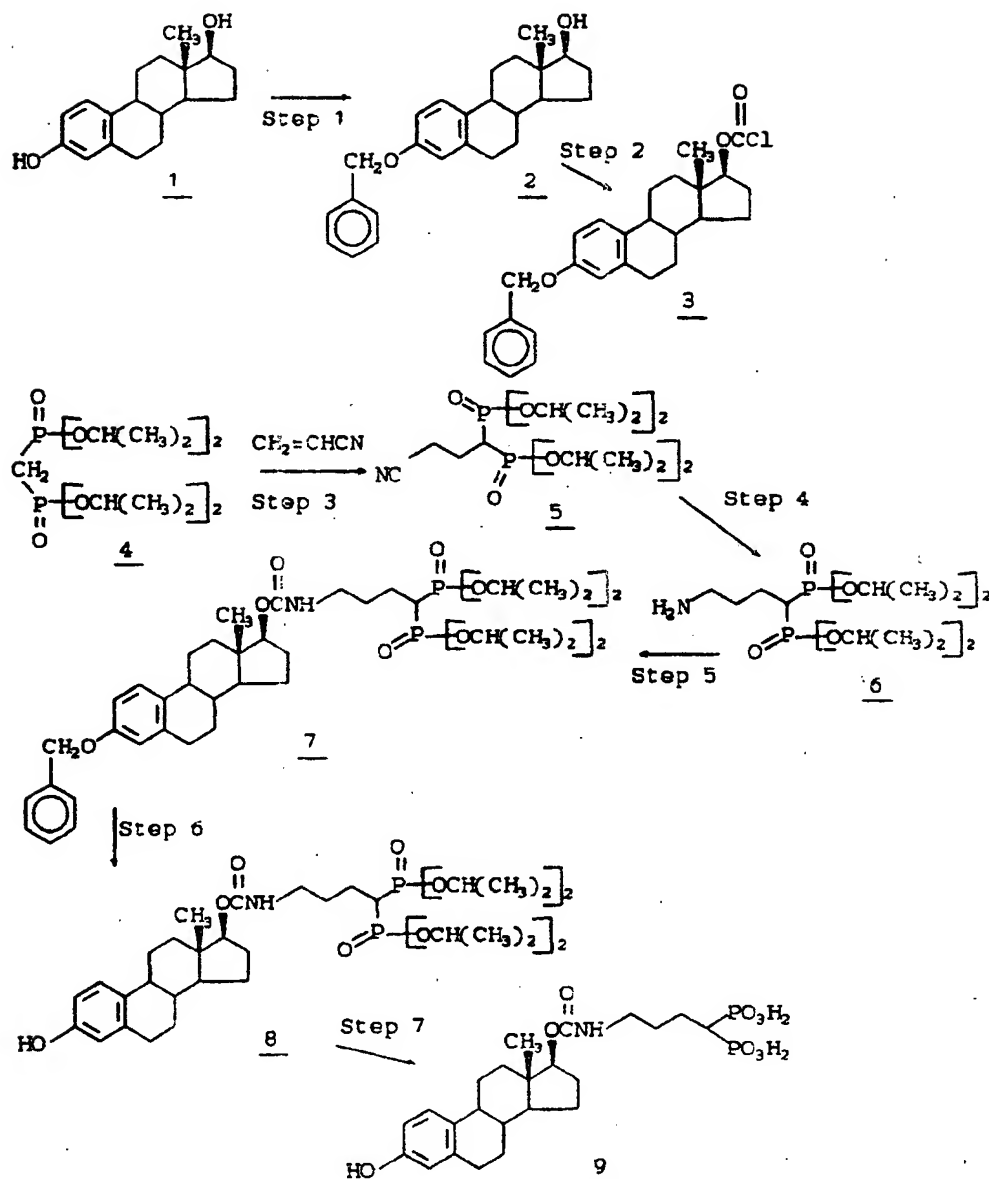
25

30

35

40

45



50

Included within the scope of this invention are all the enantiomers of any compound of the invention which exhibits optical isomerism. Additionally, all pharmaceutically acceptable salts of the compounds described herein, such as sodium, potassium, lithium, ammonium and the like, salts are also within the scope of this invention, which have a beneficial effect on bone resorption. "Halogen" as utilized herein means chlorine, fluorine, bromine and iodine.

55

Synthesis of the compounds of formulae I-IV are generally carried out by the following route. It will be readily apparent to one of ordinary skill in the art reviewing the synthetic routes depicted below that other compounds within formula I can be synthesized by substitution of appropriate reactants and agents in the synthesis shown below.

The magnitude of a prophylactic or therapeutic dose of the invention compound will vary with the nature or the severity of the condition to be treated and with the particular compound and its route of administration. In general, the daily dose range for bone resorption disease use lies within the range of from about 0.01 mg

to about 10 mg per kg body weight of a mammal.

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal, especially a human, with an effective dosage of the compound. For example, oral, rectal, topical, parenteral, ocular, nasal buccal, intravenous and the like may be employed. Dosage forms include tablets, troches, dispersions, suspensions, solutions, capsules, creams, ointments, aerosols and the like.

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise the invention compound as an active ingredient or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and may also contain a pharmaceutically acceptable carrier and optionally other therapeutic ingredients. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids or bases including inorganic and organic acids and bases. The compositions include compositions suitable for oral, rectal, ophthalmic, pulmonary, nasal, dermal, topical or parenteral (including subcutaneous, intramuscular and intravenous) administration, although the most suitable route in any given case will depend on the nature and severity of the conditions being treated and on the nature of the active ingredient. They may be conveniently presented in unit dosage form and prepared by any of the methods well-known in the art of pharmacy.

For administration by inhalation, the compounds of the present invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray from pressurized packs or a nebuliser, or a powder which may be formulated as a cartridge from which the powder composition may be inhaled with the aid of a suitable device. The preferred delivery system for inhalation is a metered dose inhalation (MDI) aerosol, which may be formulated as a suspension or solution in fluorocarbon propellants.

Suitable topical formulations of the invention compounds include transdermal devices, aerosols, creams, ointments, lotions, dusting powder, and the like.

In practical use, the invention compound can be combined as the active ingredient in intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., oral or parenteral (including intravenous). In preparing the compositions for oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like in the case of oral liquid preparations, such as, for example, suspensions, elixirs and solutions; or carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of oral solid preparations such as, for example, powders, capsules and tablets. Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit form, in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. If desired, tablets may be sugar coated or enteric coated by standard techniques.

In addition to the common dosage forms set out above, the invention compound may also be administered by controlled release means and/or delivery devices.

Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient, as a powder or granules or as a solution or a suspension in an aqueous liquid, a non-aqueous liquid, an oil-in-water emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. Such compositions may be prepared by any of the methods of pharmacy but all methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier which constitutes one or more necessary ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired presentation. For example, a tablet may be prepared by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine, the active ingredient in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, surface active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine, a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

The following are examples of representative pharmaceutical dosage forms for the invention compound:



	<u>Injectable Suspension (I.M.)</u>	<u>mg/ml</u>
	Compound of Example I	2.0
5	Methylcellulose	5.0
	Tween 80	0.5
	Benzyl alcohol	9.0
	Benzalkonium chloride	1.0
10	Water for injection to a total volume of 1 ml	
	<u>Tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
15	Compound of Example I	25.0
	Microcrystalline Cellulose	415.0
	Providone	14.0
20	Pregelatinized Starch	43.5
	Magnesium Stearate	<u>2.5</u>
		500
25	<u>Capsule</u>	<u>mg/capsule</u>
	Compound of Example I	25.0
	Lactose Powder	573.5
30	Magnesium Stearate	<u>1.5</u>
		600

35 The following examples are illustrative of the instant invention and should not be construed to be limits on the scope or spirit of the instant invention.

#### EXAMPLE 1

40 Synthesis of: 3-Hydroxy-17 $\beta$ -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)estra-1,3,5(10)-triene

##### Step A.

##### 3-Benzoyloxy-17 $\beta$ -hydroxyestra-1,3,5(10)-triene

45 A solution of 3,17 $\beta$ -dihydroxyestra-1,3,5(10)-triene (4.73 g, 17.4 mmol) in DMF (10 mL) was added slowly to a stirred and cooled mixture of 60% NaH (1.1 g, 27.5 mmol) in DMF (10 mL). After addition was complete, the cooling bath was removed and the mixture stirred at room temperature for 1 hour until all of the NaH had reacted. Benzyl bromide (2.9 mL, 27.8 mmol) was added in a stream and the solution stirred at room temperature for 20 hours. After concentrating under reduced pressure, the residue was partitioned between EtOAc and 10% citric acid. The aqueous layer was extracted with EtOAc again and the organic extracts combined, washed 50 with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated. The residue was triturated with Et<sub>2</sub>O-hexane to give 5.38 g (85%) of the above-titled product, mp=97-100°.

##### Step B.

55 3-Benzoyloxy-17 $\beta$ -chlorocarbonyloxyestra-1,3,5(10)-triene

3-Benzoyloxy-17 $\beta$ -hydroxyestra-1,3,5(10)-triene (1.0 g, 2.76 mmol) was added to 40 mL of a 12.5% solution

of phosgene in toluene and the solution stirred at room temperature for 20 hours. Concentration under reduced pressure gave 1.1 g of the above-titled chloroformate.

Step C.

Tetraisopropyl 3-cyanobutyl-1,1-diphosphonate

Tetraisopropyl methylenediphosphonate (18.3 g, 50.3 mmol) was added over 20 minutes to a stirred suspension of 60% NaH (2.44 g, 61 mmol) in dimethoxyethane (100 mL) under N<sub>2</sub> and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. After adding 4.0 mL 61 mM acrylonitrile, the solution was heated at 80° for 5 hours and then stirred at room temperature for 20 hours. Glacial HOAc (4.0 mL, 70 mmol) was added, the mixture stirred at room temperature for 30 minutes and then concentrated under reduced pressure. Several Et<sub>2</sub>O extracts of the gummy residue were combined and concentrated. Flash chromatography over silica gel and elution with 1% MeOH/99% CHCl<sub>3</sub> gave 5.15 g (26%) of pure above-titled product.

Step D.

Tetraisopropyl 4-aminobutyl-1,1-diphosphonate

A solution of tetraisopropyl 3-cyanopropyl-1,1-diphosphonate (5.15 g, 13 mmol) in HOAc (100 mL) containing concentrated HCl (2.15 mL) and PtO<sub>2</sub> catalyst (0.40 g) was hydrogenated in a Parr apparatus at an initial pressure of 50 psig for 20 hours. After filtering through diatomaceous earth and concentrating, the residue was partitioned between saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated to give 3.72 g (71%) of the above-titled amine.

Step E.

3-Benzyloxy-17β-(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-estra-1,3,5(10)-triene tetraisopropyl ester

Pyridine (0.32 mL, 3.9 mmol) was added to a solution of 3-benzyloxy-17β-chlorocarbonyloxyestra-1,3,5(10)-triene (1.1 g, 2.6 mmol) and tetraisopropyl 4-aminobutyl-1,1-diphosphonate (1.57 g, 3.9 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and the mixture stirred at room temperature for 3 days. After concentrating under reduced pressure, the residue was flash chromatographed over silica gel and 1.68 g (82%) of the above-titled product eluted with 2% MeOH-98% CHCl<sub>3</sub>.

Step F.

3-hydroxy-17β-(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-estra-1,3,5(10)-triene tetraisopropyl ester

A solution of the benzyl ether of Step E (0.53 g, 0.67 mmol) in EtOH (50 mL) was hydrogenated in a Parr apparatus at 50 psig in the presence of a 5% Pd on C catalyst (210 mg) for 2 hours. After filtering through diatomaceous earth and concentrating, the residue was flash chromatographed over silica gel and 0.42 g (89%) of the above-titled product eluted with 3.5% MeOH- 96.5% CHCl<sub>3</sub>.

Step G.

3-Hydroxy-17β-(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)estra-1,3,5(10)-triene

Trimethylsilylbromide (0.40 mL, 3.03 mmol) was added to a solution of the tetraisopropyl ester of Step F (0.42 g, 0.60 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) and the mixture stirred at room temperature under N<sub>2</sub> for 24 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue taken up in distilled H<sub>2</sub>O (20 mL). After filtering, the filtrate was lyophilized to give 330 mg (97%) of the above-titled diphosphonic acid as the dihydrate.

Anal. for C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>9</sub>P<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O:

Calcd. C, 48.68; H, 6.93; N, 2.47.

Found: C, 48.85; H, 6.90; N, 2.05.

The disodium salt was prepared by neutralizing the diphosphonic acid (130 mg, 0.23 mmol) with NaHCO<sub>3</sub> (40.3 mg, 0.48 mmol) in H<sub>2</sub>O (5 mL) for 1 hour at room temperature then concentrating to 3 mL under reduced pressure. EtOH (3 mL) was added and the mixture cooled. After centrifugation, solvent was pipetted off and

the residue solid triturated three times with absolute EtOH. Drying under high vacuum afforded the disodium salt (52 mg). An additional 60 mg of sodium salt could be recovered from the filtrate by concentration and trituration with absolute EtOH.

Anal. for  $C_{23}H_{33}NNa_2O_9P_2 \cdot H_2O$ :

5 Calcd. C, 46.54; H, 5.94; N, 2.36.

Found: C, 46.42; H, 6.09; N, 2.13.

## EXAMPLE 2

### 10 Synthesis of: 3 $\alpha$ -(4,4-Diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-5 $\alpha$ -androstan-17-one

#### Step A.

#### 15 3 $\alpha$ -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-5 $\alpha$ -androstan-17-one, Tetraisopropyl ester

A solution of 3 $\alpha$ -(chlorocarbonyloxy)-5 $\alpha$ -androstan-17-one (353 mg, 1.0 mmol), tetraisopropyl 4-aminobutyl-1,1-diphosphonate (401 mg, 1.0 mmol) and pyridine (79 mg, 1 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (25 mL) is stirred at room temperature for 3 days. After concentrating under reduced pressure, the residue is flash chromatographed over silica gel and the carbamate product eluted with a MeOH- $CHCl_3$  solvent mixture.

#### 20 Step B.

#### 3 $\alpha$ -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-5 $\alpha$ -androstan-17-one

25 Trimethylsilyl bromide (0.33 mL, 2.5 mmol) is added to a solution of the tetraisopropyl ester of Step A (358 mg, 0.50 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (15 mL) and the mixture stirred at room temperature under  $N_2$  for 2 days. After concentrating under reduced pressure the residue is taken up in distilled water, filtered and freeze-dried to give the titled diphosphonic acid product.

## 30 EXAMPLE 3

### Synthesis of: 17 $\beta$ -(4,4-Diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-4-estren-3-one

#### Step A.

#### 35 17 $\beta$ -(4,4-Diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-4-estren-3-one, Tetraisopropyl Ester

40 A solution of 17 $\beta$ -(chlorocarbonyloxy)-4-estren-3-one (337 mg, 1.0 mmol), tetraisopropyl 4-aminobutyl-1,1-diphosphonate (401 mg, 1.0 mmol) and pyridine (79 mg, 1 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (20 mL) is stirred at room temperature for 3 days. After concentrating under reduced pressure, the residue is flash chromatographed over silica gel and the carbamate product eluted with a MeOH- $CHCl_3$  solvent mixture.

#### Step B.

#### 45 17 $\beta$ -(4,4-Diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-4-estren-3-one

50 A mixture of the tetraisopropyl ester of Step A (246 mg, 0.35 mmol) and bromotrimethylsilane (0.23 mL, 1.75 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (15 mL) is stirred under  $N_2$  at room temperature for 3 days. After concentrating under reduced pressure, the residue is triturated with distilled water, filtered and lyophilized to give the titled diphosphonic acid product.

**EXAMPLE 4****Synthesis of: 17 $\alpha$ -Ethinyl-17 $\beta$ -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-19-nor-4-androsten-3-one****5 Step A.****17 $\alpha$ -Ethinyl-17 $\beta$ -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-19-nor-4-androsten-3-one, Tetraisopropyl Ester.**

10 A solution of norethindrone-17 $\beta$ -chloroformate (361 mg, 1 mmol), tetraisopropyl (4-aminobutyl-1,1-diphosphonate (401 mg, 1 mmol) and triethylamine (0.14 mL, 1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) is stirred at room temperature for 2 days. After concentrating under reduced pressure, the residue is flash chromatographed over silica gel and the carbamate product eluted with a MeOH-CHCl<sub>3</sub> solvent mixture.

**Step B.**

15

**17 $\alpha$ -Ethinyl-17 $\beta$ -(4,4-diphosphonobutylaminocarbonyloxy)-19-nor-4-androsten-3-one**

20 A mixture of the tetraisopropyl ester of Step A (290 mg, 0.40 mmol) and bromotrimethylsilane (0.26 mL, 2.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) is stirred under N<sub>2</sub> at room temperature for 3 days. After concentrating under reduced pressure, the residue is triturated with distilled water, filtered and freeze-dried to give the titled diphosphonic acid product.

**Claims**

25

**1. A compound of the formula:****A - B - C**

wherein:

30 A is a residue of a hydroxyl containing steroidal hormone possessing human bone resorption antagonist activity or bone formation stimulatory activity;

C is a residue of an amino or hydroxy alkyl-1,1-bisphosphonate, possessing human bone affinity; and

35 B is a covalent linkage, connecting A through the hydroxyl moiety and C through the respective amino or hydroxyl moiety, which linkage can hydrolyze in the human body in the vicinity of bone to release steroidal hormone A, and pharmaceutically acceptable salts or esters thereof.

**2. The compound of Claim 1 wherein said steroidal hormone is selected from:**

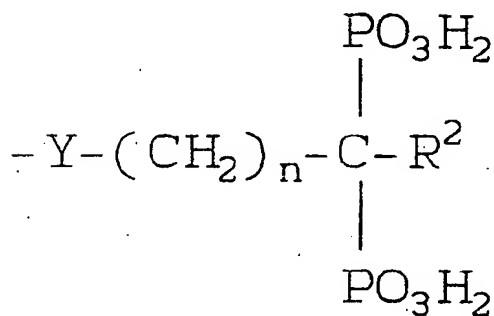
Androisoxazole,  
Androstenediol,  
40 Bolandiol,  
Bolasterone,  
Clostebol,  
Ethylestrenol,  
Formyldienolone,  
45 4-Hydroxy-19-nortestosterone  
Methandriol,  
Methenolone,  
Methyltrienolone,  
Nandrolone,  
50 Norbolethone,  
Oxymesterone,  
Stenbolone,  
Trenbolone,  
Boldenone,  
55 Fluoxymesterone,  
Mestanolone,  
Mesterolone,  
Methandrostenolone,

	17-Methyltestosterone,
	17 $\alpha$ -Methyltestosterone 3-Cyclopentyl Enol Ether,
	Norethandrolone,
	Normethandrone,
5	Oxandrolone,
	Oxymesterone,
	Oxymetholone,
	Prasterone,
	Stanolone,
10	Stanozolol,
	Testosterone,
	Tiomesterone,
	Equilenin,
	Equilin,
15	17 $\beta$ -Estradiol,
	Estradiol Benzoate,
	Estriol,
	Ethinyl Estradiol,
	Mestranol,
20	Moxestrol,
	Mytatrienediol,
	Quinestradiol,
	Quinestrol,
	Glucocorticoid
25	21-Acetoxypregnenolone,
	Aldometasone,
	Algestone,
	Amcinonide,
	Bedomethasone,
30	Betamethasone,
	Budesonide,
	Chloroprednisone,
	Clobetasol,
	Clocortolone,
35	Cloprednol,
	Corticosterone,
	Cortisone,
	Cortivazol,
	Deflazacort,
40	Desonide,
	Desoximetasone,
	Dexamethasone,
	Diflorasone,
	Diffucortolone,
45	Difluprednate,
	Enoxolone,
	Fluazacort,
	Fludoronide,
	Flumethasone,
50	Flunisolide,
	Fluocinolone Acetonide,
	Fluocinonide,
	Fluocortin Butyl,
	Fluocortolone,
55	Fluorometholone,
	Fluperolone Acetate,
	Fluprednidene Acetate,
	Fluprednisolone,

Flurandrenolide,  
 Formocortal,  
 Halcinonide,  
 Halometasone,  
 5 Halopredone Acetate,  
 Hydrocortamate,  
 Hydrocortisone,  
 Hydrocortisone Acetate,  
 Hydrocortisone Phosphate,  
 10 Hydrocortisone 21-Sodium Succinate,  
 Hydrocortisone Tebutate,  
 Mazipredone,  
 Medrysone.  
 Meprednisone,  
 15 Methylprednisolone,  
 Mometasone Furoate,  
 Paramethasone,  
 Prednicarbate,  
 Prednisolone,  
 20 Prednisolone 21-Diethylaminoacetate,  
 Prednisolone Sodium Phosphate,  
 Prednisolone Sodium Succinate,  
 Prednisolone Sodium 21-m-Sulfobenzoate,  
 Prednisolone 21-Stearoylglycolate,  
 25 Prednisolone Tebutate,  
 Prednisolone 21-Trimethylacetate,  
 Prednisone,  
 Prednival,  
 Prednylidene,  
 30 Prednylidene 21-Diethylaminoacetate,  
 Tixocortol,  
 Triamcinolone,  
 Triamcinolone Acetonide,  
 Triamcinolone Benetonide,  
 35 Triamcinolone Hexacetonide,  
 Allylestrenol,  
 Anagestone,  
 Desogestrel,  
 Dimethisterone,  
 40 Ethisterone,  
 Ethynodiol,  
 Flurogestone Acetate,  
 Gestodene,  
 17-Hydroxy-16-methylene- $\Delta^4$ -progesterone,  
 45 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone,  
 Lynestrenol,  
 Medroxyprogesterone,  
 Melengestrol,  
 Norethindrone,  
 50 Norethynodrel,  
 Norgesterone,  
 Norgestrel,  
 Norgestrienone,  
 Norvinisterone,  
 55 Pentagestrone.

3. The compound of Claim 2 wherein said steroidal hormone is selected from 17-beta estradiol, norethandrolone, androsterone, norethindrone, and nandrolone.

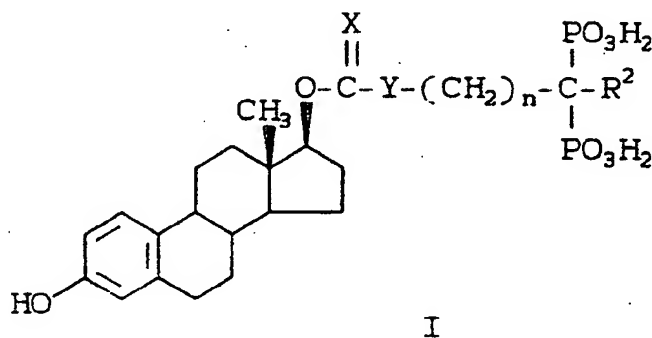
4. The compound of Claim 1 wherein B is a carbamate, carbonate, thiocarbamate, or thiocarbonate linkage.
5. The compound of Claim 1 wherein C is of the formula:



where

Y is NH, O, NR<sup>1</sup>, wherein R<sup>1</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl;  
 n is 1-4; and  
 R<sup>2</sup> is H, OH.

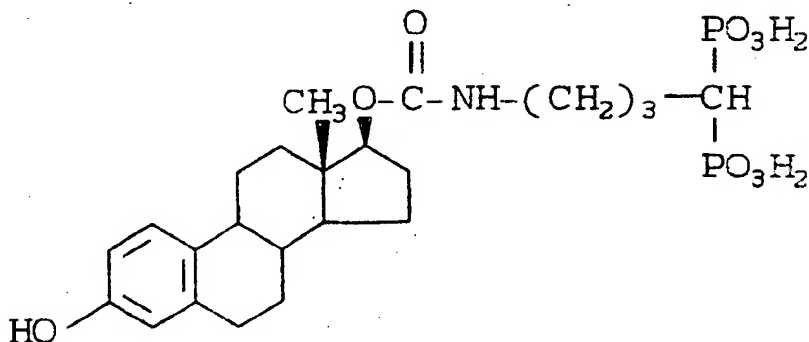
6. The compound of claim 1 of the formula:



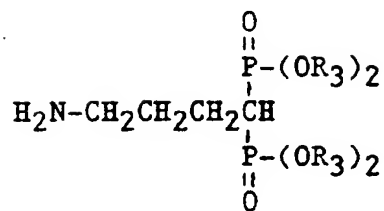
where

X is O, S;  
 Y is NH, O, NR<sup>1</sup>, wherein R<sup>1</sup> is H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl;  
 n is 1-4;  
 R<sup>2</sup> is H, OH,  
 and pharmaceutically acceptable salts or thereof.

7. The compound of Claim 6 being of the formula:



8. A compound of the formula:



where  $\text{R}_3$  is linear/branched  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl.

9. A pharmaceutical composition which comprises a compound according to Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
10. The use of a compound of Claim 1 for the manufacture of a medicament for treating bone diseases.





European Patent  
Office

# EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number

EP 92 30 0291

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. CL.5)
X	DE-A-3 633 243 (INSTITUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH) * example 1 *	8	C07J51/00 A61K31/565 C07F9/40
X	EP-A-0 098 567 (SCHERING A.G.) * example 6 *	8	
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 1, January 1989, WASHINGTON US pages 139 - 144; I, KOFI ADZAMLI ET AL: 'Development of Phosphonate Derivatives of Gadolinium Chelates for NMR Imaging of Calcified Soft Tissues' * page 144, column 1 *	8	
A	EP-A-0 088 462 (THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY) * the whole document, particularly example 2 *	1,8,9	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. CL.5)  C07J A61K C07F
A	EP-A-0 341 961 (MERCK AND CO. INC.) * the whole document *	1,9	
P,X	WO-A-9 105 791 (BOEHRINGER BIOCHENICA ROBIN S.P.A.) * examples 10,12 *	8	
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search THE HAGUE		Date of completion of the search 17 MARCH 1992	Searcher WATCHORN P. W.
<b>CATEGORY OF CITED DOCUMENTS</b> X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document		T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document	

EPO FORM 1503 (01.92) (P0001)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**